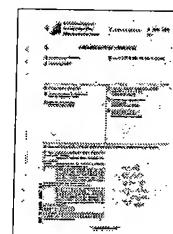


[Log Out](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#)[RESEARCH](#)[PRODUCTS](#)[INSIDE DELPHION](#)[My Account](#)

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent

[Help](#)

The Delphion Integrated View

Get Now: [PDF](#) | [File History](#) | [Other choices](#)Tools: Add to Work File: [Create new Work File](#) [Add](#)View: [Expand Details](#) | [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#)Go to: [Derwent](#)[Email this to a friend](#)**>Title:** **EP0000220A1: Hexahydropyrimidine derivatives, process for their preparation and medicaments containing them**[\[German\]](#)[\[French\]](#)**Derwent Title:** Piperidinyl- and piperazinyl-alkyl-hexa:hydro-pyrimidine derivs. - with serotonin antagonist and thrombocyte aggregation inhibitor activity for migraine treatment [\[Derwent Record\]](#)**Country:** EP European Patent Office (EPO)**Kind:** A1 Publ. of Application with search report ! (See also: [EP0000220B1](#))**Inventor:** Weber, Rolf-Ortwin, Dr.;
Anagnostopoulos, Hiristo;
Gebert, Ulrich, Dr.;**Assignee:** HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**Corporate Tree data:** SanofiAventis ([SANOFIAVENTIS](#));
Aventis SA ([AVENTIS](#)); Hoechst AG ([HOECHSTAG](#))
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)[High Resolution](#)[Low Resolution](#)

32 pages

Published / Filed: 1979-01-10 / 1978-06-14**Application Number:** EP1978000200041**IPC Code:** Advanced: [C07D 239/22](#); [C07D 295/13](#);
Core: [C07D 239/00](#); [C07D 295/00](#);
IPC-7: [A61K 31/00](#);
[C07D 403/00](#);**Priority Number:** 1977-06-18 [DE1977002727469](#)**Abstract:** Compounds of general formula are disclosed wherein appropriate substituents for R1, R2 to R5, R6, A, Q, X, and Z are defined for these novel hexahydropyrimidines. Procedures for the preparation of these compounds are also given. Because of the highly effective serotonin antagonistic activity in combination with a strong inhibiting effect on thrombocyte aggregation and good compatibility these compounds are effective in treating migraine. Additionally, the compounds also exhibit an anti-histamine activity, cause an increase in erythrocyte fluidity, a psychotropic activity, a weak bradykinin antagonism and hypotensive effects.**INPADOC Legal Status:** [Show legal status actions](#) Get Now: [Family Legal Status Report](#)**Designated Country:** BE CH DE FR GB LU NL SE**Family:** [Show 20 known family members](#)



12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 78200041.8

51 Int. Cl.²: C 07 D 403/00, A 61 K 31/00

22 Anmeldetag: 14.06.78

30 Priorität: 18.06.77 DE 2727469

71 Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Werk Albert Postfach 12 9101,
D-6200 Wiesbaden (DE)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.01.79 Patentblatt 79/01

72 Erfinder: Anagnostopoulos, Hristo,
Kantstrasse 22,
D-6204 Taunusstein 01 (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB LU NL SE

72 Erfinder: Gebert, Ulrich, Dr.,
Albert-Lortzing-Strasse 2,
D-6233 Kelkheim/Taunus (DE)

54 Neue Hexahydropyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

57 Neue Hexahydropyrimidine der Formel (I) (siehe Formelblatt) worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Phenyl oder Tolyl,

R² bis R⁵ Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, wobei R² bis R⁵ gleich oder verschieden sind,

R⁶ Wasserstoff, einen anellierten Benzolring oder 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Halogen, Nitro, Hydroxy oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, das unsubstituiert oder mit mindestens einem Halogen-atom substituiert ist,

eine Einfachbindung oder die Gruppe C₆H₅-CH

Q eine Einfachbindung oder Alkylen mit n = 2 bis 6 C-Atomen, wobei mindestens 2 C-Atome zwischen den beiden Stickstoffatomen stehen, oder ein solches Alkylen, das mit höchstens (n-2) Hydroxylgruppen substituiert ist, wobei die OH-Gruppe in anderer als geminaler Stellung zum Stickstoff stehen.

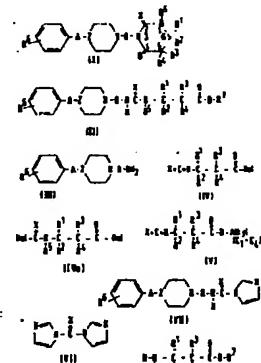
Sauerstoff oder Schwefel und

Stickstoff oder die Gruppe -CH

einschließlich der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I), Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

EP 0 000 220

A1



HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main
Zustellungsadresse: Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Albert
Postfach 12 9101, 6200 Wiesbaden 12

Auslandstext zu P 27 27 469.
 (= Hoe 77/A00
 5 Priorität vom 18. Juni 1977

""Neue Hexahydropyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und
 Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten""

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Hexahydropyrimidine einschließlich ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung und 10 Arzneimittel, die diese neuen Verbindungen als Wirkstoffe enthalten.

Es sind 1-(3-Trifluormethylphenyl)-4-äthyl- bzw. -propyl-piperazine, die im Alkylteil ω -substituiert sind, als Anorektika beschrieben, wobei von der allgemeinen Definition auch Derivate 15 mit der 2,4-Dioxo-3-hexahydropyrimidinyl-Gruppe in ω -Stellung, allerdings ohne C^5 - und/oder C^6 -gebundene Substituenten mitumfaßt werden, ohne daß jedoch derartige Verbindungen offenbart werden (Deutsche Offenlegungsschrift 22 42 382).

Es ist bekannt, daß Pizotifen ebenso wie Methysergid aufgrund 20 der serotoninantagonistischen Wirkung als Antimigränenmittel verwendet wird (H. Heyck "Med. Welt" Band 25, (1974) Seiten 1853 bis 1874). Kürzlich wurde auch über Erfolge bei der Migränebehandlung mit dem Gefäßtherapeutikum Bencyclan berichtet (M. Abel, "Med. Welt" Band 27, (1976) Seiten 1509 bis 1512), das neben einem schwachen 25 Serotoninantagonismus insbesondere die Eigenschaft besitzt, die Aggregation von Thrombozyten zu hemmen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die vollkommen andersartig strukturierten, neuen Hexahydropyrimidine der allgemeinen Formel (I), (siehe Formelblatt), worin bedeuten:

30 R^1 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen, Phenyl oder Toly1,
 R^2 bis R^5 Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, wobei R^2 bis R^5 gleich oder verschieden sind,

R⁶ Wasserstoff, einen anellierten Benzolring oder 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Halogen, Nitro, Hydroxy oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, das unsubstituiert oder mit mindestens einem Halogenatom substituiert ist, wobei das Halogen jeweils Fluor, Chlor, Brom und/oder Jod ist,

A eine Einfachbindung oder die Gruppe C₆H₅-CH₃,
Q eine Einfachbindung, unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit n = 2 bis 6 C-Atomen, wobei mindestens 2 C-Atome zwischen den beiden Stickstoffatomen stehen, oder ein solches Alkylen, das mit höchstens (n-2) Hydroxylgruppen substituiert ist, wobei die OH-Gruppen in anderer als geminaler Stellung zu Stickstoff stehen,
X Sauerstoff oder Schwefel und
15 Z Stickstoff oder eine Gruppe -CH

neben anderen wertvollen pharmakologischen Eigenschaften bei guter Verträglichkeit vor allem hochwirksame Serotoninantagonisten und gleichzeitig starke Thrombozytenaggregationshemmer darstellen. Sie kommen deshalb besonders für die Migräne-therapie in Betracht.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel (I) einschließlich ihrer Säureadditionssalze mit geeigneten an-organischen und/oder organischen Säuren.

Außer den bereits erwähnten wertvollen pharmakologischen Eigen-schaften zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen antihista-minische Aktivität, eine Erhöhung der Erythrozytenfluidität, zum Teil auch psychotrope Wirkung, einen schwachen Bradykinin-antagonismus sowie blutdrucksenkende Effekte.

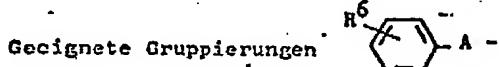
Besonders interessant sind Verbindungen der Formel (I), in denen für sich oder vorzugsweise kombiniert.

R¹ Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen,
R², R³ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen,
R⁴, R⁵ Wasserstoff,
R⁶ Wasserstoff, Halogen, Halogenalkyl mit bis zu 2 C- und 3 Halogenatomen, vorzugsweise Fluoratomen,
A eine Einfachbindung,
Q eine unverzweigte Alkylenkette mit 2 bis 3 C-Atomen,
X Sauerstoff oder Schwefel und
Z Stickstoff bedeuten.

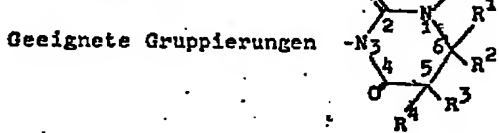
-3-

Hiervon sind solche besonders bevorzugt, in denen R^1 Methyl, einer der Reste R^2 und R^3 Methyl und der andere Wasserstoff und R^6 Wasserstoff oder Fluor in 4-Stellung bedeutet, wie die Verbindungen Nr. 9, 11 und 16 bis 18 der Tabelle IV.

5 Wenn R^6 eine in 3-Stellung befindliche CF_3 -Gruppe darstellt, ist vorzugsweise auch einer der Reste R^1 bis R^5 verschieden von Wasserstoff oder ist A C_6H_5-CH oder ist Q eine Einfachbindung oder hat mindestens 4 C-Atome oder ist X ein Schwefelatom oder ist Z $-CH=$.



13 sind beispielsweise Phenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2,6- oder 3,4-Dimethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, Naphthyl, Fluorphenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl, Trifluormethylphenyl oder Diphenylmethyl.



15 sind beispielsweise 5,6- oder 6,6-Dimethyl-5,6-dihydrouracil-3-yl; 5,6- oder 6,6-Dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-3-yl; 1,5,6-Trimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-3-yl; 1,6,6-Trimethyl-5,6-dihydrouracil-3-yl; 6-Phenyl-5,6-dihydrouracil-3-yl; 6-Methyl-5,6-dihydrouracil-3-yl und 5,6-Dihydrouracil-3-yl.

20 Geeignete Erückanglieder Q stellen außer einer Einfachbindung beispielsweise Xtylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, 2-Hydroxypropylen oder -butylen dar, wobei die Reste mit mindestens 3 C-Atomen auch verzweigt sein können, so daß noch mindestens 2 C-Atome in der Kette stehen. Etwaige OH-Gruppen sollen nicht geminal zu einem Stickstoffatom stehen.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der oben genannten Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel (II) (siehe Formelblatt), worin R^7 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

bedeutet, unter Abspaltung von R^7OH zur Verbindung I cyclisiert oder eine Verbindung der Formel (III) (siehe Formelblatt) mit einem 3-Isocyanato- bzw. 3-Isothiocyanato-alkancarbonsäurehalogenid der Formel (IV) (siehe Formelblatt) oder einem Dihalogenid der Formel (IVa) (siehe Formelblatt), wobei jeweils das Chlorid bevorzugt ist, unter Austritt von Halogenwasserstoff zu einem Hexahydropyrimidin der Formel (I) umsetzt.

Die Cyclisierung kann auf verschiedene Weise nach üblichen Kondensationsmethoden erfolgen. Beispielsweise kann sie in einem geeigneten Lösungsmittel und/oder in Gegenwart von Mineralsäuren und/oder durch Erhitzen des bei der Synthese der Verbindung II anfallenden Reaktionsgemisches bzw. der daraus isolierten Reinsubstanz (II) erfolgen. Verbindungen, in denen R^7 für Wasserstoff steht, lassen sich vielfach besonders gut mit Hilfe von Mineralsäuren, wie Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, vorzugsweise von Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure in einem Alkohol wie Methanol, Xhanol, Propanol oder Isopropanol cyclisieren. Die Cyclisierung kann aber auch, was bevorzugt ist, durch Erhitzen der reinen Substanzen unter Abspaltung von Wasser oder ohne Lösungsmittel- und Säurezusatz mittels geeigneter Dehydratisierungsmittel, wie Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid, erzielt werden. Zweckmäßig wird am Siedepunkt des entsprechenden Lösungs- oder Kondensationsmittels gearbeitet.

Die Cyclisierung von Verbindungen, in denen R^7 Alkyl ist, wird bevorzugt in einem geeigneten Lösungsmittel und/oder in Gegenwart von Mineralsäuren, z. B. der oben genannten Säuren und Alkohole, durchgeführt. Bei Verbindungen, in denen X Schwefel ist, ist die Cyclisierung in Lösungsmitteln ohne Zusatz von Mineralsäuren besonders bevorzugt. Es ist auch möglich, Verbindungen der Formel (III), in denen R^7 Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, zunächst mit einem Alkalihydroxyd zu einer Verbindung der Formel (II), in der R^7 Wasserstoff bedeutet, zu hydrolysieren und diese anschließend zu cyclisieren. Diese Hydrolyse kann mit Vorteil in wäßrigem oder wäßrig-acetonischen oder wäßrig-alkoholischem Medium durchgeführt werden, wobei der Alkohol zweckmäßig 1 bis 3 C-Atome hat.

Die Umsetzung der Halogenide der Formel (IV) und (IVa) wird vorteilhaft in gegenüber den Reaktionsteilnehmern unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmitteln wie Methylenechlorid, Chloroform, Toluol oder Xylool, bevorzugt in Gegenwart von 5 tertiären Aminen wie Triethylamin, Tributylamin oder Pyridin, oder auch nur in den reinen tertiären Aminen oder in stark polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid durchgeführt, wo- bei zweckmäßig am Anfang der Reaktion gekühlt und gegen Ende zum Sieden erhitzt wird.

10 Bevorzugt ist die Darstellung der Verbindungen (I) gemäß der Erfindung unter Verwendung der Zwischenprodukte entsprechend Formel (II), die sich auf verschiedene Weise erhalten lassen. So gewinnt man beispielsweise Verbindungen der Formel (II), in denen R^5 Wasserstoff bedeutet,

15 a) durch Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel (III) (siehe Formelblatt) mit einem 3-Isocyanato- bzw. 3-Isothiocyanatoalkan-carbonsäureester der Formel (V) (siehe Formelblatt) oder Verbindungen der Formel (II), in denen R^5 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, indem man

20 b) ein Amin der Formel (III) zuerst mit einer Verbindung der Formel (VI) (siehe Formelblatt) zu einem Imidazol der Formel (VII) (siehe Formelblatt) und dieses anschließend nach oder vorzugsweise ohne Zwischenisolierung mit einem 3-Aminoalkan-carbonsäure-derivat der Formel (VIII) (siehe Formelblatt) als solchem oder 25 in Form eines seiner Säureadditionssalze umsetzt, oder

c) ein Amin der Formel (III) mit einem Carbamoylhalogenid der Formel (IX) (siehe Formelblatt), worin Hal vorzugsweise Chlor ist, zu einem Hydrohalogenid einer Verbindung der Formel (II) umsetzt.

Geeignete Ausgangsstoffe der Formel (III) sind beispielsweise
 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-(2-Methylphenyl)- und
 1-(3-Methylphenyl)-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-(2-Methoxy-
 phenyl)-, 1-(3-Methoxyphenyl)- und 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(3-amino-
 5 propyl)-piperazin, 1-(3,4-Dimethylphenyl)- und 1-(2,6-Dimethyl-
 phenyl)-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-(3-Trifluormethylphenyl)-,
 1-(1-Naphthyl)- und 1-(4-Fluorophenyl)-4-(3-aminopropyl)-piperazin,
 1-Phenyl-4-(2-aminoethyl)-piperazin, 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-aminoethyl)-piperazin, 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(5-aminopentyl)-
 10 piperazin, 1-(3-Trifluormethylphenyl)-4-(4-aminobutyl)-piperazin,
 1-Diphenylmethyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 4-Phenyl-1- β -amino-
 propyl)-piperidin, 1-Phenyl-4-(4-aminobutyl)-piperazin, 1-Phenyl-4-(5-aminopentyl)-piperazin, 1-Phenyl-4-aminopiperazin oder
 4-Phenyl-1-(2-aminoethyl)-piperidin.

15 Geeignete 3-Isocyanato- bzw. Isothiocyanatoalkancarbonsäureester
 der Formel (V) sind beispielsweise 3-Isocyanatoisovaleriansäure-
 methylester und -äthylester, 3-Isocyanatoisovaleriansäure-n-
 und -isopropylester, die verschiedenen 3-Isocyanatoisovaleriansäure-
 20 -äthylester, 3-Isothiocyanatoisovaleriansäure-n- und -isopropyl-
 ester, die verschiedenen 3-Isothiocyanatoisovaleriansäurebutyl-
 ester, 2-Methyl-3-isocyanatobuttersäuremethylester, 2-Methyl-3-
 isothiocyanatobuttersäuremethylester, 3-Phenyl-3-isocyanatopropionsäure-
 25 methylester und 3-Isocyanatopropionsäuremethylester.

25 Geeignete 3-Aminoalkancarbonsäure-Derivate der Formel (VIII)
 sind zum Beispiel solche, die den oben genannten Isocyanatoverbindungen
 entsprechen und in 3-Stellung statt der Isocyanatogruppe eine
 Aminogruppe enthalten, wie 3-Aminoisovaleriansäuremethylester,
 3-Amino-2-methyl-buttersäuremethylester und 3-Aminopropionsäure-
 30 methylester, ferner 3-Methylaminoisovaleriansäuremethylester.

Bei Verfahrensweise a) arbeitet man zweckmäßig in gegenüber den
 Reaktionspartnern inerten Lösungsmitteln wie Xylol, Toluol,
 Mesitylen, Benzol, Methylenechlorid oder Chloroform,
 und zwar bevorzugt beim Siedepunkt des Lösungsmittels; die
 35 Reaktion kann jedoch auch bei Raumtemperatur durchgeführt werden,
 wobei sich das Reaktionsgemisch in der Regel von selbst erwärmt.
 Dann wird das Lösungsmittel, zweckmäßig unter vermindertem Druck,
 entfernt und die Zwischenverbindung II entweder nach Reinigung durch
 Umkristallisation oder direkt als Rohprodukt - wie vorstehend be-
 schrieben - in wässrigem oder wässrig-alkoholischem Medium, vorzugs-

-7-

weise an dessen Siedepunkt, im Falle von X = Sauerstoff vorzugsweise in Gegenwart von Mineralsäuren, cyclisiert. Im Falle von X = Schwefel ist in der Regel ein Säurezusatz nicht notwendig.

Auch eine Cyclisierung durch Erhitzen auf Temperaturen von über 5 150°C, vorzugsweise um 200°C und unter Schutzgas ist möglich.

Die Verfahrensvariante b) lässt sich im allgemeinen bei Raumtemperatur und zweckmäßig als Eintopfverfahren besonders gut in Tetrahydrofuran durchführen. Nach Zusatz der Verbindung VIII wird die weitere Umsetzung und zuvor beschriebene Cyclisierung jedoch vorteilhaft am Siedepunkt

10 des Reaktionsgemisches durchgeführt. Verbindungen der Formel (II), in denen R⁷ Wasserstoff ist, werden bevorzugt - nachdem sie in reiner Form isoliert sind - durch Erhitzen ohne Lösungsmittel cyclisiert, und zwar vorteilhaft bei Temperaturen über 150°C, vorzugsweise bei etwa 200°C und unter Schutzgas. Beim Einsatz von im Reaktionsgemisch nur schwer löslichen Verbindungen der Formel (VIII) ist zur Erzielung der gewünschten Umsetzung der Zusatz eines gegenüber den Reaktionsteilnehmern incerten, polaren Lösungsmittels wie Dimethylformamid zweckmäßig, damit eine homogene Lösung erhalten wird.

20 Zur Herstellung der Mono- oder Bisadditionsverbindungen, die nach den allgemein üblichen Methoden erfolgt, sind physiologisch verträgliche Mineral- oder Sulfonsäuren geeignet, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Benzolsulfonsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und

25 Cyclohexylsulfaminsäure.

Die Stabilität der erfindungsgemüßen Verbindungen, die im allgemeinen kristallin sind, erlaubt die Herstellung von Arzneimittelzubereitungen für orale, parenterale und rektale Verabreichung. Die Herstellung dieser Zubereitungen kann nach der

30 üblichen Praxis durch Zumischen passender und verträglicher Hilfsstoffe, wie Stärke, Milchzucker, Cellulosederivate, Stearinsäure oder ihrer Salze, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Zäpfchenmasse, Trägerstoffe wie Chloride, Phosphate und Carbonate in

35 üblicher Weise zu Pulvern, Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Pasten oder Suspensionen erfolgen. Auch eine Verabreichung der reinen Substanzen in Form von Mikrokapseln ist möglich, und ebenso auch eine Kombination mit anderen Wirkstoffen.

Ihre Dosierung kann beim Menschen z. B. 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg, insbesondere 0,5 bis 3 mg per os pro Tag und Mensch betragen.

Pharmakologische Prüfung und Ergebnisse

1. Serotoninantagonistische Wirkung

Zur Charakterisierung der serotoninantagonistischen Wirkung wurden folgende pharmakologische Testmodelle verwendet:

Test a: Versuchsanordnung nach Konzett und Rössler (Arch. exp. Path. Pharmak. 195 (1949) 71):

Albino-Meerschweinchen aus hauseigener Zucht werden mit 1,25 g/kg Urethan intraperitoneal (i.p.) narkotisiert. Die Registrierung des Bronchialwiderstandes erfolgt bei geöffnetem Thorax über ein Aufnahmegerät ("Bronchotransducer") der Firma Ugo Basile (Mailand); die Atemfrequenz wird durch künstliche Beatmung mit einer Frequenz von 58 Huben/min konstant gehalten, der Aufblasdruck beträgt 9 cm H₂O-Säule. Zur Erzeugung der Bronchospasmen injiziert man alle 15 min 5 bis 10 µg/kg Serotonin (als Serotonin-kreatinin-sulfat) in einem Volumen von 0,1 ml/kg Körpergewicht (KG) in eine der Jugularvenen. Die Prüfsubstanzen werden in einem Volumen von 1 ml/kg KG entweder intravenös innerhalb von 30 s 2 min vor der Erzeugung des Serotonin-spasmus oder aber intraduodenal bzw. oral mittels Schlundsonde 15 min vor dem Spasmus verabreicht. Der ED₅₀-Wert entspricht der Dosis, durch die ein Serotonin-Spasmus 2 min nach i.v.-Injektion bzw. 15 min nach oraler oder intraduodenaler Gabe des Präparates um 50 % gehemmt wird (siehe Tabelle I).

Test b: Serotoninantagonismus am isolierten Uterus der Ratte nach Robert A. Turner: Screening Methods in Pharmacology, Academic Press 1965 (New York and London): Weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 180 bis 240 g erhalten zur Erzeugung des Oestrus 24 Stunden vor der Uterusentnahme 2 mg/kg Oestromon (Firma Merck, Darmstadt) intraperitoneal. Das auf 22°C gehaltene Organbad enthält eine Tyrode-Lösung mit spezifischer Zusammensetzung. Das Präparat wird in wässriger Lösung mit einem Gesamtvolume von 0,1 ml in das Bad appliziert. Die verabreichte Serotonin-Konzentration beträgt 10⁻⁸ g/ml Bad. Der ED₅₀-Wert entspricht der Dosis, durch die ein Serotonin-Spasmus um 50 % gehemmt wird (siehe Tabelle I).

Test c: 5-Hydroxy-L-tryptophan-Antagonismus an der Maus:

Eine einmalige Gabe von 5-Hydroxy-L-tryptophan bewirkt bei Mäusen eine starke Erhöhung der Defäkation aufgrund der gesteigerten Biosynthese von Serotonin aus der exogen zugeführten Aminosäure.

5 Durch Serotoninantagonisten lässt sich dieser Defäkationseffekt vermindern. Die Prüfsubstanzen werden 45 min vor der Tryptophan-Gabe oral verabreicht. Die Tryptophan-Dosis beträgt 40 mg/kg i.p..

10 Die Beurteilung erfolgt 1 Stunde nach Verabreichung des Präparates durch Messung der ausgeschiedenen Kotmenge. Eine Reduzierung dieser Menge um <25 % der Leerkontrolle wird je nach dem Ergebnis mit 0 oder (+), von 25 bis 50 % mit +, von 50 bis 75 % mit ++ und >75 % mit +++ angegeben (siehe Tabelle I):

0000220

-10-

Tabelle I

Test	Substanz-Nr.	Art der Verabreichung	ED ₅₀ in µg/kg	n
5	a	9	i.v. i.d. p. o.	3 - 10 10 - 30 100 - 300
		11	i.v.	10 - 30
		16	i.v. i.d. p. o.	10 - 30 300 ca. 300
	17	i.v. i.d.	1 - 3 10 - 30	6 2
		18	i.v. i.d.	1 - 3 ca. 30
	Pizotifen-HCl	i.v. i.d. p. o.	10 - 50 10 - 100 500 - 1000	2 2 2
Test	Substanz-Nr.		ED ₅₀ in µg/ml Bad	n
20	b	9	0,001 - 0,01	3
		16	0,001 - 0,01	3
		17	0,001 - 0,01	4
		18	0,0001 - 0,001	4
	Pizotifen-HCl		0,001 - 0,01	4
Test	Substanz-Nr.	Dosis in mg/kg; p. o.	Wirkungsstärke	n
30	c	16	+	10
		20	+	10
	17	10	+	10
		20	++	10
	18	10	++	10
		20	++	10
	Pizotifen-HCl	20	+	30

Abkürzungen:

i.v.=intravenös
i.d.=intraduodenal
p.o.=per os
n =Zahl der Tiere

2. Thrombocytenaggregationshemmende Wirkung

nach G. V. R. Born, Nature 1962, 193, 927 - 929 (1962) und
K. Breddin et al., Klin. Wschr. 53, 81 - 89 (1975)

In plättchenreichem Plasma (PRP) von Beagle-Hunden wird durch

5 in vitro-Gabe von Adenosindiphosphat (ADP) in einer Endkonzentration von $2,5 \times 10^{-6}$ g/ml experimentell eine Thrombocytenaggregation induziert, die mit Hilfe eines Universalaggregometers der Firma B. Braun/Melsungen gemessen wird. Hierbei registriert ein Eppendorf-Photometer die Änderung der optischen Dichte des Plasmas.

10 Folgende Parameter werden erfasst:

- 1) Der Winkel α zwischen der Tangente am Anfangsteil der Kurve und der waagerechten Tangente
- 2) Die Zeit T_r vom Beginn der Rotation (Aggregation) bis zur völligen Desaggregation
- 15 3) Die Maximalamplitude (M_a) der Aggregationskurve als Differenz zwischen der Ausgangstransmission und der maximalen Transmission.

Tabelle II

Substanz-Nr.	Endkonzentration in g/ml	α	T_r min	M_a	Änderung der M_a in %
20	10^{-5}	86,5	4,6	535	- 11
	3×10^{-5}	86,6	4,3	523	- 13
	10^{-4}	87,0	4,0	483	- 20
25	10^{-4}	86,3	1,8	315	- 42
	10^{-3}	85,9	2,3	344	- 18
30	10^{-4}	85,8	3,0	328	- 19
Fludilat (n = 20)	10^{-3}	85,2	2,6	324	- 34

3. Acute Toxizität

In Tabelle III sind für einige Verbindungen die an Mäusen und Ratten bei intraperitonealer und intravenöser Applikation über die innerhalb von 7 Tagen auftretende Mortalität als LD₅₀ bzw. LD₅₀-Bereich bestimmte Toxizität angegeben.

Tabelle III

Substanz-Nr.	Applikationsart	LD ₅₀ in mg/kg ^{a)}	
		Maus	Ratte
9	i.v.	83 (75,7 - 91)	60 (53-67)**)
	i.p.	100 - 300	
11	i.p.	100 - 300	
	i.v.	40 - 63	
16	i.v.	40 - 63	
	i.p.	200 - 400	
17	i.v.	54 (51 - 57)	25 - 40
	i.p.	100 - 150	66 (63 - 69)
Pizotifen-HCl **)	i.v.	43 ± 1,8	17 ± 1,1

a) berechnet nach Litchfield u. Wilcoxon, J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)

**) für die Base

20 ***) Speigt, T. H. and G. S. Avery, Drugs, 2, 159 - 203 (1972)

Wie aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, sind die erfundungsgemäßen Verbindungen größtenteils dem Vergleichspräparat Pizotifen-HCl überlegen. Darüber hinaus haben tierexperimentelle Untersuchungen weitere Vorteile gegenüber Pizotifen-HCl

5 in der Weise gezeigt, daß a) die Wirkung wesentlich schneller eintritt, b) im therapeutischen Dosisbereich keine Sedation hervorgerufen und c) keine unerwünschten Appetitstimulation bewirkt wird.

Eine besondere Anwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen entsprechend Formel (I) sowie deren Salze liegt in der Kombination mit anderen geeigneten Wirkstoffen, wie Analgetica, 10 Ergotamin-Präparaten, anderen Serotoninantagonisten, Spasmylytica, Vasodilatantien, 5-Sympatholytica, Antemetics, Anti-histaminica, Sedativa, Tranquillantien, Coffein, Nicotinsäure-Derivaten, Vitaminen und Östrogenen.

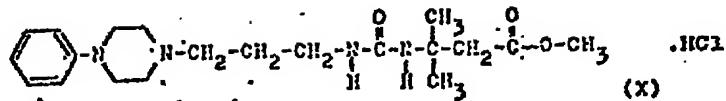
15 Beispiele

1. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 9).

A) 11,0 g (0,05 mol) 1-Phenyl-3-(3-aminopropyl)-piperazin und 7,85 g (0,05 mol) 3-Isocyanatovaleriansäuremethylester werden nach Verfahrensvariante a) in je 50 ml Toluol gelöst, miteinander vermischt und kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand in Äther aufgenommen. Nach Zusatz von Petroläther und Reiben mit einem Glasstab erhält man die Verbindung II kristallin. 25 Sie lässt sich aus einem Azeton-Petroläther-Gemisch umkristallisieren. Schmelzbereich 75 bis 77°C; Ausbeute 15,1 g (80,0 % der Theorie).

Zur Überführung in das Hydrochlorid wird die Base in Azeton gelöst und mit der äquimolaren Menge N Salzsäure versetzt. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei maximal 30°C und kristallisiert 30 den Rückstand aus Dioxan um, wodurch man das Zwischenprodukt 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-isovaleriansäuremethylester-hydrochlorid in reiner Form erhält. Ausbeute quantitativ: Schmelzbereich 168 bis 170°C; $C_{20}H_{33}ClN_4O_3$; Molekulargewicht 412,96.

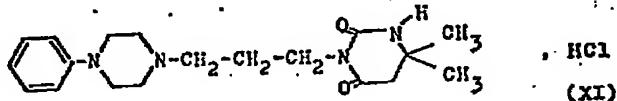
-14-



Analyse: berechnet: C 58,17 H 8,05 N 13,57
 gefunden: C 58,07 H 7,97 N 13,46

Zur Cyclisierung wird die Verbindung in etwa der 10-fachen
 5 Menge 12 %-iger Salzsäure gelöst und zwei Stunden am Rückfluß
 gekocht, wobei innerhalb der letzten Stunde ca. die Hälfte des
 Lösungsmittels bei Normaldruck abdestilliert wird. Man dampft
 unter vermindertem Druck ein, löst den Rückstand in Wasser und fügt
 einen Überschuß wässriger Natronlauge hinzu. Die ausgefallene Base
 10 wird in Methylchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrock-
 net und nach Eindampfen aus einem Methanol-Diisopropyläther-Ge-
 misch umkristallisiert. Schmelzbereich 135 bis 136°C.
 Die Cyclisierung kann auch durchgeführt werden, indem man 5,65 g
 (0,015 mol) 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-
 15 isovaleriansäuremethylester unter Stickstoffatmosphäre etwa
 1,5 Stunden auf 200°C erhitzt. Der Verlauf der Cyclisierung wird
 dabei dünnenschichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter
 Reaktion wird die erstarrte Schmelze mit Diisopropyläther an-
 gerieben, über eine Chromatographiersäule gereinigt und aus
 20 Methanol-Diisopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g
 (48 % der Theorie); Schmelzbereich: 134 bis 136°C.

Zur Überführung in das Monohydrochlorid wird die Base in Methanol
 gelöst und mit der berechneten Menge N-Salzsäure versetzt.
 Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck kristallisiert
 25 man den Rückstand aus Methanol oder Wasser um. Schmelzbereich
 236 bis 242°C; Summenformel C₁₉H₂₉ClN₄O₂; Molekulargewicht:
 380,92.



Analyse: berechnet: C 59,91 H 7,67 Cl 9,31 N 14,71
 30 gefunden: C 60,28 H 7,75 Cl 9,39 N 14,73

B) Dieselbe Substanz kann auch wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 21,9 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin in 100 ml Toluol wird nach Verfahrensweise a) unter Rühren mit einem Gemisch aus 15,7 g (0,1 mol) 3-Isocyanatoisovaleriansäuremethylester und 100 ml Toluol versetzt. Man erhitzt kurz zum Sieden,

5 kühlt auf Raumtemperatur ab, dampft zur Trockne ein und löst den Rückstand in etwa 1 l Aceton. Nach Zusatz von 100 ml (0,1 mol) N Natronlauge wird das Reaktionsgemisch ca. 20 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Anschließend fügt man 100 ml (0,1 mol) N Salzsäure hinzu, dampft zur Trockne ein, kristallisiert den Rückstand aus einem Azeton-Petroläther-Gemisch um und erhält so als Zwischenprodukt die freie 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-isovaleriansäure. Ausbeute: 23,9 g (66 % der Theorie); Schmelzbereich: 139 bis 140°C;

10 15 Summenformel: $C_{19}H_{30}N_4O_3$; Molekulargewicht 362,47.

Analyse: berechnet: C 62,96 H 8,34 N 15,46
gefunden: C 62,93 H 8,30 N 15,30

Das so erhaltene Zwischenprodukt wird ca. 1 Stunde auf 180-200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Base säulen-20 chromatographisch gereinigt und aus einem Methanol-Diisopropyläther-Gemisch umkristallisiert. Schmelzbereich: 135 - 136°C

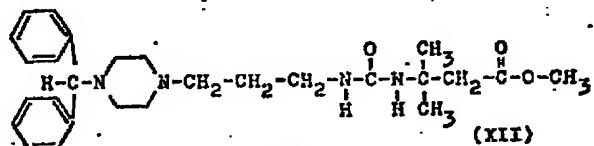
Als weitere Variante kann die Cyclisierung der offenkettigen Carbonsäure zum entsprechenden 5,6-Dihydrouracil durch zweistündiges Erhitzen in wäßrig-alkoholischer Salzsäure, Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid erfolgen. Nach Entfernen des entsprechenden Kondensationsmittels (Dehydratisierungsmittels) unter verminderter Druck wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit überschüssiger Kalilauge versetzt. Die ausgefallene 25 30 Base wird in Methylenechlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Eindampfen des Extraktionsmittels gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt.

-16-

2. 3-[3-(4-Diphenylmethyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dihydrouracil (Tabelle IV, Nr. 30)

9,0 g (0,029 mol) 1-Diphenylmethyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin-5,6-dihydrouracil (Tabelle IV, Nr. 30) werden in 30 ml Toluol gelöst und nach Verfahrensvariante a) mit 5 4,6 g (0,029 mol) 3-Isocyanatovaleriansäuremethylester und 20 ml Toluol unter Röhren versetzt. Man erhitzt 30 Min. ca. 70°C, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein den ölichen Rückstand nach Zusatz von Diäthyläther an. Der 10 3-(1-Diphenylmethylpiperazin-4-ylpropylureido)-isovalerimethylester ist dünnssichtchromatographisch rein.

in werden
nem Ge-
ylester
en auf
d reibt
erhaltene
säure-



Ausbeute: 9,8 g (72 % der Theorie)

9,8 g (0,021 Mol) des isolierten Esters werden in ca. 15 15 Methanol gelöst, mit 30-ml konzentrierter Salzsäure ve und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen Lösungsmittels unter vermindertem Druck löst man den öli. Rückstand in Wasser und setzt die Base mit wässriger Kal. frei. Man schüttelt mit Chloroform aus, trocknet die org. 20 Phase über Natriumsulfat und dampft ein. Der kristalline stand wird mehrmals mit Äther gewaschen.

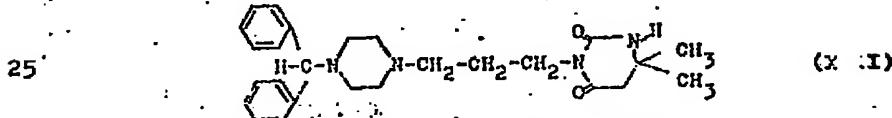
al
etzt
s
n
auge
ische
Hak-

Ausbeute: 7,1 g (77,8 % der Theorie)

Schmelzbereich: 183 - 185 °C

Summenformel: C₂₆H₃₄N₄O₂

Molekulargewicht: 434,58



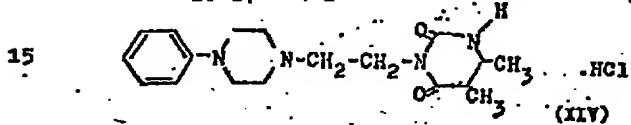
Analyse: berechnet: C 71,86 H 7,89 N 12,89

gefunden: C 71,85 H 8,05 N 13,02

Die Verbindung kann anschließend nach den üblichen Methoden in die jeweils gewünschten Salze überführt werden.

3. 3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 22)

20,5 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(2-aminodithyl)-piperazin und 15,7 g (0,1 mol) 3-Isocyanato-2-methylbuttersäuremethylester werden nach Verfahrensvariante a) in je 125 ml Toluol gelöst, bei Raumtemperatur miteinander vermischt und 5 Minuten am Rückfluß erhitzt. Man engt unter vermindertem Druck ein, versetzt mit 200 ml 3 N Salzsäure und kocht ca. 1 Stunde. Gegen Ende der Reaktionszeit wird etwa die Hälfte der Salzsäure unter Atmosphärendruck abdestilliert; der Rest wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand kristallisiert nach Anreiben mit Methanol und wird mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 21,5 g (58,7 % der Theorie); Schmelzbereich 265 bis 273°C; Summenformel $C_{18}H_{27}ClN_4O_2$; Molekulargewicht 366,89.



Analyse: berechnet: C 58,93 H 7,42 Cl 9,66 N 15,27
gefunden: C 58,73 H 7,53 Cl 9,70 N 15,16

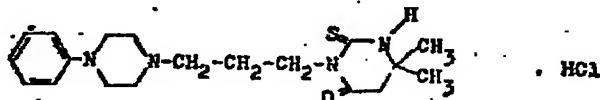
4. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 16)

20 Eine Lösung von 21,9 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin in 100 ml Toluol wird nach Verfahrensvariante a) unter Röhren mit einem Gemisch aus 17,3 g (0,1 mol) 3-Isothiocyanatoisovaleriansäuremethylester und 100 ml Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten am Rückfluß erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.
Der Eindampfrückstand wird auf einer Kieselgel 60-Säule (Firma E. Merck) (Durchmesser: 6 cm, Höhe 70 cm) mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch (Volumenverhältnis 9 : 1) gereinigt.
Ausbeute 19,1 g (53 % der Theorie)

25 Schmelzbereich: 150 - 151°C.

Zur Überführung in das Hydrochlorid werden die zuvor erhaltenen 19,1 g Base in Methanol gelöst und mit 53 ml N Salzsäure versetzt. Nach dem Eindampfen erhält man einen festen kristallinen Rückstand, der sich aus Methanol umkristallisiert 148t.

5 Schmelzbereich: 200 - 217°C; Summenformel $C_{19}H_{29}ClN_4OS$; Molekulargewicht: 396,98.



(XV)

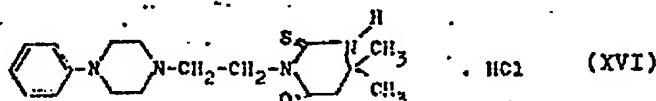
Analyse: berechnet: C 57,49 H 7,36 Cl 8,93 N 14,11 S 8,08
gefunden: C 57,71 H 7,46 Cl 8,96 N 14,10 S 8,22

10 5. 3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-6,6-dimethyl-2-thiopyrimidin-5(4H)-one-HCl (Tabelle IV, Nr. 18)

15 Einer Lösung von 25,8 g (0,145 mol) N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazol in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nach Verfahrensvariante b) 29,8 g (0,145 mol) 1-Phenyl-4-(2-aminoethyl)-piperazin in 125 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 90 Minuten unter Röhren tropfenweise zugesetzt. Man röhrt 90 Minuten nach und fügt anschließend ebenfalls unter Röhren 24,3 g (0,145 mol) wasserfreies 3-Aminoisovaleriansäuremethylester-hydrochlorid hinzu. Die klare Lösung wird 120 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 3,33 g (0,145 Grammatom) Natrium in 200 ml Methanol zugesetzt und 15 Minuten nachgekürt. Man entfernt das Lösungsmittel unter verminderter Druck und wascht den kristallinen Rückstand mehrmals mit Wasser. Nach dem Trocknen wird die Base mit Diäthyläther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

25 Ausbeute: 35,7 g (71 % der Theorie) Schmelzbereich: 185-188°C

30 Zur Herstellung des Monohydrochlorids wird die Base in Methylenchlorid gelöst und mit einem Überschuss äthanolischer Salzsäure versetzt. Nach Zusatz von Diäthyläther erhält man eine farblose kristalline Substanz, die zweimal aus Äthanol umkristallisiert wird und das Monohydrochlorid darstellt. Der pH-Wert einer 0,1 %igen Lösung liegt bei 4,3. Schmelzbereich 239 bis 240°C; Summenformel: $C_{18}H_{27}ClN_4OS$; Molekulargewicht: 382,95.



(XVI)

Analyse: berechnet: C 56,46 H 7,11 Cl 9,26 N 14,63 S 8,37
 gefunden: C 56,48 H 7,11 Cl 9,60 N 14,62 S 8,67

Zur Herstellung des Dihydrochloridhydrats wird die Base in wenig wasserhaltigem Methanol gelöst und mit einem Überschuss alkoholischer

5 Salzsäure versetzt. Nach dem Ausfällen mit Diäthyläther erhält man die gewünschte Verbindung, die unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur von anhaftender Salzsäure befreit und über Calciumchlorid getrocknet wird. Der pH-Wert einer 10 %igen wässrigen Lösung liegt bei 1,8. Schmelzbereich: 238 bis 247°C unter Zersetzung; Summen-

10 formel C₁₈H₃₀Cl₂N₄O₂S; Molekulargewicht 437,42

Analyse: berechnet: C 49,43 H 6,91 Cl 16,21 N 12,81 S 7,33
 gefunden: C 49,94 H 6,95 Cl 16,71 N 12,90 S 7,35

6. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-1,6,6-trimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 26)

15 Einer Lösung von 16,2 g (0,1 mol) N,N'-Carbonyl-di-imidazol in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nach Verfahrensvariante b) 21,9 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 90 Minuten unter Rühren tropfenweise zugesetzt. Man röhrt 30 Minuten nach und fügt ebenfalls unter Röhren 18,1 g (0,1 mol) 3-Methylaminovaleriansäuremethylester-hydrochlorid und 100 ml wasserfreies Dimethylformamid hinzu. Nach 180 Minuten Kochen am Rückfluß kühlte man auf Raumtemperatur ab, setzt eine Lösung von 2,29 g (0,1 Grammatom) Natrium in 50 ml Methanol zu und röhrt weitere 15 Minuten nach. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der ölige Rückstand in Diäthyläther aufgenommen. Man filtriert von ungelösten Teilen ab, dampft die ätherische Lösung unter vermindertem Druck ein und versetzt den Rückstand mit wenig Methanol, worauf sich die gewünschte Base in kristalliner Form abscheidet. Die Verbindung lässt sich aus Methanol umkristallisieren.

20 Ausbeute: 24,7 g (68,9 % der Theorie)

25

30

Zur Überführung in das Hydrochlorid wird die Base in Aceton gelöst und mit der äquivalenten Menge N Salzsäure versetzt.

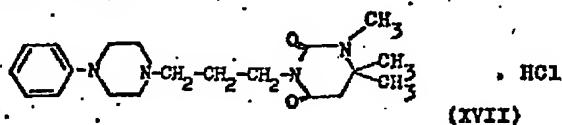
Nach dem Eindampfen unter verminderter Druck wird der kristalline Rückstand aus Methanol mit Diäthyläther umgefällt. Der pH-

5 Wert einer 0,1 %igen Lösung liegt bei 3,0.

Schmelzbereich: 188 - 195°C

Summenformel: $C_{20}H_{31}ClN_4O_2$

Molekulargewicht: 394,94



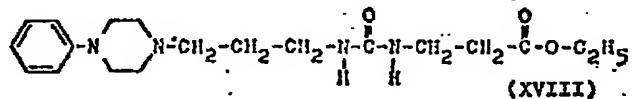
10 Analyse: berechnet: C 60,82 H 7,91 Cl 8,98 N 14,19
gefunden: C 60,39 H 7,87 Cl 9,80 N 13,69

7. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-5,6-dihydro-4H-1,2-dioxin-4-ylchlorid (Tabelle IV, Nr. 32)

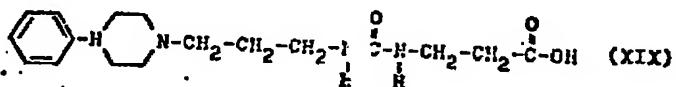
21,9 g (0,1 mol) 3-Isocyanatopropionsäureäthylester und 14,3 g
15 (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin werden nach Verfahrensvariante a) in je 100 ml Toluol gelöst, miteinander vermischt und kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit Diäthyläther angewieben, ausgewaschen und aus Diäthyläther umkristallisiert, wodurch man den 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-propionsäureäthylester erhält.

Ausbeute: 19,2 g (53 % der Theorie) (aus der Mutterlauge kann ein weiterer Anteil des gewünschten Produktes isoliert werden).

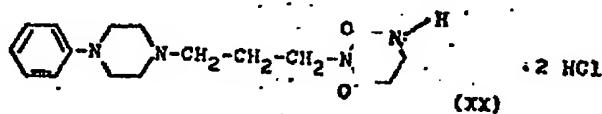
Schmelzbereich: 66 bis 69°C



19,0 g (0,0524 mol) dieses Este werden
in 250 ml Aceton gelöst und mit 2,4 ml N Natronlauge versetzt.
Man führt 18 Stunden bei Raumtemperatur, fügt 52,4 ml N Salzsäure
hinzu, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol
um, wodurch man die 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-
ureido]-propionsäure erhält.
Ausbeute: 15,9 g (90 % der Theor.)
Schmelzbereich: 169 - 171°C



10 2,5 g 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-propionsäure werden in 35 ml Essigsäurehydrid ca. zwei Stunden am Rückfluss gekocht. Man dampft ein, filtert den Rückstand mit Diäthyläther und lässt das ganze erneut in Methanol. Nach Zusatz von ätherischer Salzsäure erhält man ein Kristallat, welches
15 isoliert und anschließend so lange in Äthanol gekocht wird, bis dünnenschichtchromatographisch in Acetyl-Derivat mehr nachweisbar ist. Anschließend wird die Verbindung aus Methanol umkristallisiert.
Ausbeute: 1,5 g (51,5 % der Theorie)
20 Schmelzbereich: 192 - 216°C unter Zersetzung
Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₄O₂
Molekulargewicht: 389,32



Analyse: berechnet: C 52,45 H 6,73 Cl 18,21 N 14,39
25 gefunden: C 52,48 H 6,84 Cl 18,37 N 14,56

0000220

Tabelle IV

Nr.	Produkt	Herstellung gemäß Beispiel		Schmelz- bereich °C
		2	2	
1	3-[3-(4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	193-197° (122-123°)	2	
2	3-[3-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	215-230° (122-123°)	2	
3	3-[3-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	235-270° (116-119°)	2	
4	3-[3-(4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	175-178° (92-94°)	2	
5	3-[3-(4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	233-240° (163-167°)	2	
6	3-[3-(4-(3,4-dimethylphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	230-240° (162-163°)	2	
7	3-[3-(4-(2,6-dimethylphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	243-260° (121-125°)	2	
8	3-[3-(4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	240-245° (108-109°)	2	
9	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	236-242° (135-136°)	1,7	
10	3-[3-(4-(1-Naphthyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	265° (65-265°)	2	

-22-

*) Die Schmelzbereiche wurden mit dem Kofler-Heiztisch bestimmt und sind unkorrigiert.

**) Die Schmelzbereiche der entsprechenden Zusen sind in Klammern angegeben.

Nr.	Produkt	Schmelz- bereich °C	Hersteller genäß Beispiel
1:	$3-[3-(4-\text{Fluorophenyl})-1-\text{piperazinyl}]-6,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid-hydrat}$	198-200° (140-141°)	2
5 12	$3-[2-(4-\text{Phenyl-1-piperazinyl})-\text{ethyl}-6,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	240-256° (140-144°)	2
13	$3-[2-(4-\langle 2-\text{Methoxyphenyl}\rangle-1-\text{piperazinyl})-\text{ethyl}-6,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	230-242° (140-144°)	3
14	$3-[5-(4-\langle 4-\text{Methoxyphenyl}\rangle-1-\text{piperazinyl})-\text{pentyl}]-6,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	153-157° (140-144°)	3
15	$3-[4-(4-\langle 3-\text{Trifluoromethylphenyl}\rangle-1-\text{piperazinyl})-\text{butyl}]-6,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	205-214° (140-144°)	3
16	$3-[3-(4-\text{Benzyl-1-piperazinyl})-\text{propyl}]-6,6\text{-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	200-217° (150-151°)	4
15 17	$3-[3-(4-\text{Phenyl-1-piperazinyl})-\text{propyl}]-5,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	216-227° (140-144°)	2
18	$3-[2-(4-\text{Phenyl-1-2-piperazinyl})-\text{ethyl}-6,6\text{-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	239-240° (185-186°)	5
19	$3-[4-(4-\text{Phenyl-1-piperazinyl})-\text{butyl}-6,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid-hydrat}$	204-216° (145-147°)	2
20	$3-[5-(4-\text{Phenyl-1-piperazinyl})-\text{pentyl}]-5,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	198-204° (140-144°)	2
21	$3-[5-(4-\text{Phenyl-1-piperazinyl})-\text{pentyl}]-6,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	187-193° (109-110°)	2
20 22	$3-[2-(4-\text{Phenyl-1-piperazinyl})-\text{ethyl}-5,6\text{-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	265-273° (140-144°)	3
23	$3-[2-(4-\text{Phenyl-1-piperazinyl})-\text{ethyl}-5,6\text{-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid}$	244-250° (140-144°)	5

0000220

000220

Herstellung
gemäß
Beispiel

lit.	Produkt	Schmelz- bereich °C
24	3-[(4-Phenyl-1-piperazinyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid-hydrat	214-217° 3
25	3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-1,6,6-trimethyl-2-thio-5,6-dihydouracil-dihydrochlorid	183-186° 6
25	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-1,6,6-trimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid	186-195° 6
27	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6-phenyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid	115-120° 3
28	3-[3-(4-Phenyl-1-piperidinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid	207-210° 3 (125-126°)
29	3-[3-(4-Phenyl-1-piperidinyl)-propyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid	223-236° 3
30	3-[3-(4-4-Phenylmethyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydouracil	(183-185°) 2
31	3-[3-(4-4-Phenylmethyl-1-piperazinyl)-propyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydouracil	(195-196°) 2
32	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-5,6-dihydouracil-dihydrochlorid	192-216° unter Zersetzung
33	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-2-hydroxypropyl]-5,6-dihydouracil-hydrochlorid	220-231° unter Zersetzung

Patentansprüche

1. Neue Hexahydropyrimidine der Formel (I) (siche Formelblatt)
worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Phenyl
oder Tolyl,
5 R² bis R⁵ Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, wobei
R² bis R⁵ gleich oder verschieden sind,
R⁶ Wasserstoff, einen anellierten Benzolring oder 1 bis 3
gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe
10 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Halogen, Nitro, Hydroxy
oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, das unsubstituiert
oder mit mindestens einem Halogenatom substituiert ist,
A eine Einfachbindung oder die Gruppe C₆H₅-CH₂
Q eine Einfachbindung oder Alkylen mit n = 2 bis 6
C-Atomen, wobei mindestens 2 C-Atome zwischen den
15 beiden Stickstoffatomen stehen, oder ein solches Alkylen,
das mit höchstens (n-2) Hydroxylgruppen substituiert
ist, wobei die OH-Gruppen in anderer als geminaler
Stellung zum Stickstoff stehen,
X Sauerstoff oder Schwefel und
20 Z Stickstoff oder die Gruppe -CH₂

einschließlich der Säureadditionssalze der Verbindungen der
Formel (I).

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen,
25 R², R³ Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen,
R⁴, R⁵ Wasserstoff,
R⁶ Wasserstoff, Halogen, Halogenalkyl mit bis zu 2
C-Atomen und 3 Halogenatomen,
A eine Einfachbindung,
30 Q eine unverzweigte Alkylenkette mit 2 bis 3 C-Atomen,
X Sauerstoff oder Schwefel und
Z Stickstoff bedeuten.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 Methyl, einer der Reste R^2 und R^3 Methyl und der andere Wasserstoff und R^6 Wasserstoff oder Fluor in 4-Stellung bedeuten.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,

5. daß

R^6 ein Trifluormethylrest in 3-Stellung ist, wobei

a) einer der Reste R^1 bis R^5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat oder.

b) A C_6H_5-CH ist oder

10 c) Q eine Einfachbindung oder Alkylen mit mindestens 4 C-Atomen ist oder

d) X Schwefel ist oder

e) Z die Gruppe $-CH_2-$ ist.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3

15 der Formeln 3-[3-(4- \langle 4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid-hydrat, 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid, 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydouracil-hydrochlorid, 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-

20 5,6-dimethyl-5,6-dihydouracil-hydrochlorid, 3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydouracil-hydrochlorid.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^1 bis R^6 , A, Q, X und Z die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

30 eine Verbindung der Formel (II) (siehe Formelblatt), worin R^7 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, unter Abspaltung von R^7OH zur Verbindung (I) cyclisiert oder

eine Verbindung der Formel (III) (siehe Formelblatt) mit einem 3-Isocyanato- bzw. 3-Isothiocyanato-alkancarbonsäurehalogenid

35 der Formel (IV) (siehe Formelblatt) oder einem Dihalogenid der Formel (IVa) (siehe Formelblatt) unter Austritt von Halogenwasserstoff zu einem Hexahydropyrimidin der Formel (I) umsetzt, und daß die Verbindungen als solche isoliert oder mit geeigneten Säuren zu nichttoxischen Säureadditionsverbindungen umgesetzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Halogenide (IV) oder (IVa) in einem gegenüber den Reaktionsteilnehmern unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel in Gegenwart von tertiären Aminen oder in stark polaren 5 aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen (I) unter Verwendung der Zwischenprodukte (II) hergestellt werden, die man, wenn R^5 in Formel (III) Wasserstoff bedeutet,

13 a) durch Umsetzung eines Amins der Formel (III) mit einem 3-Iso-cyanato- bzw. 3-Iothiocyanatoalkancarbonsäureester der Formel (V) (siehe Formelblatt), oder wenn R^5 in Formel (II) Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

15 b) durch Umsetzung eines Amins der Formel (III) zuerst mit einer Verbindung der Formel (VI) (siehe Formelblatt) zu einem Imidazol der Formel (VII) (siehe Formelblatt), das anschließend mit einem 3-Aminoalkancarbonsäure-Derivat der Formel (VIII) (siehe Formelblatt) als solchem oder in Form eines seiner Säureadditionssalze zur Reaktion gebracht wird, oder

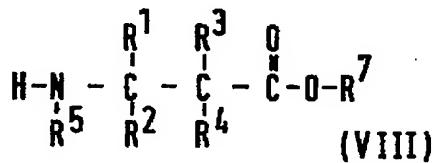
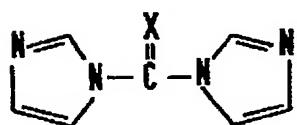
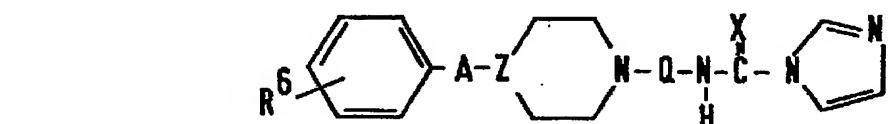
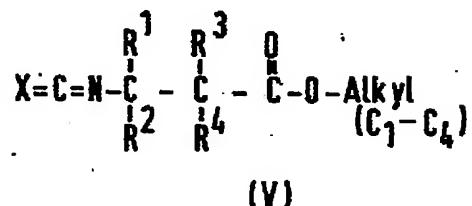
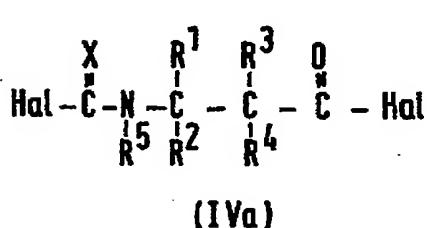
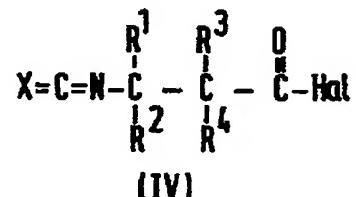
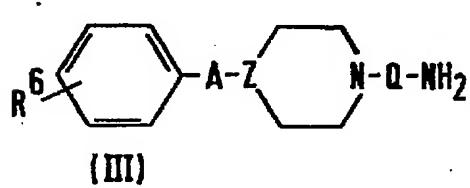
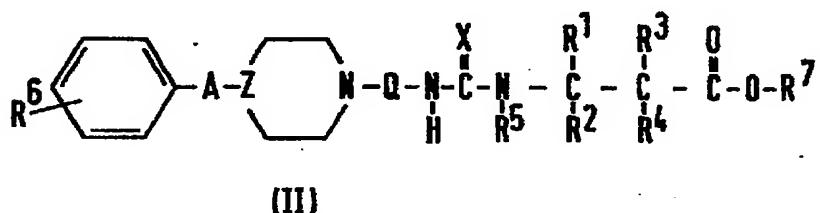
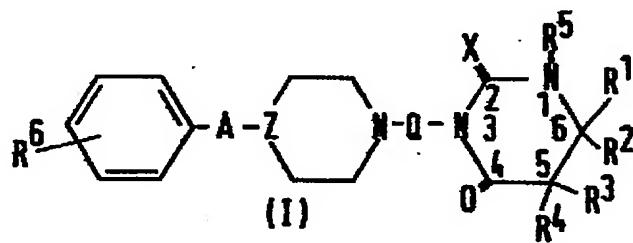
20 c) durch Umsetzung eines Amins der Formel (III) mit einem Carbamoyl-halogenid der Formel (IX) (siehe Formelblatt) erhält,

wobei in den obigen Formeln R^1 bis R^7 , A, Q, X und Z die vorgenannte Bedeutung haben.

25 9. Arzneimittel, bestehend aus mindestens einer oder enthaltend mindestens eine Verbindung nach Ansprüchen 1 bis 5 oder mindestens eine nach dem Verfahren gemäß Ansprüchen 6 bis 8 hergestellte Verbindung für sich oder in Kombination mit üblichen Zusatzstoffen und/ oder anderen Wirkstoffen.

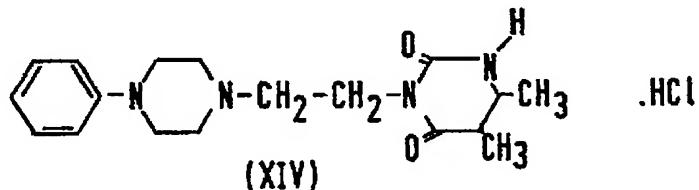
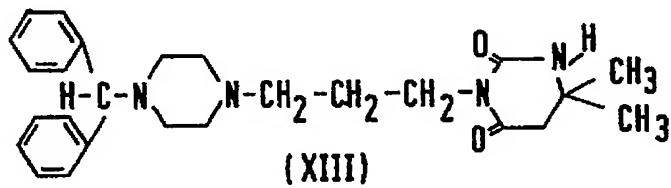
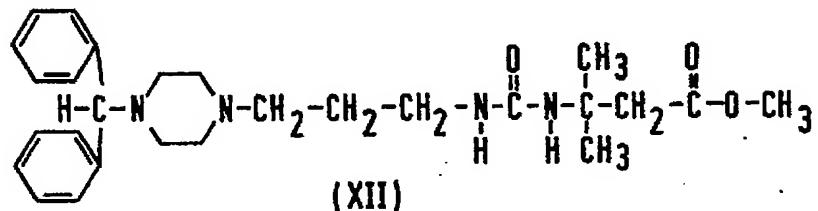
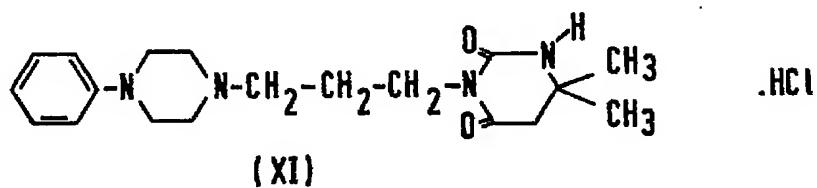
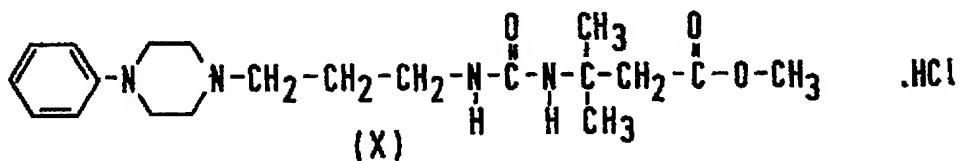
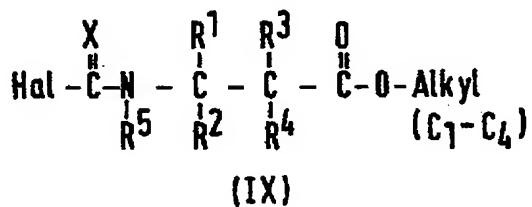
30 10. Arzneimittel nach Anspruch 9 zur Behandlung der Migräne.

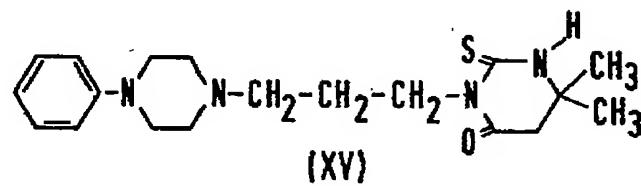
17. März 1978
Dr. LG/Lb



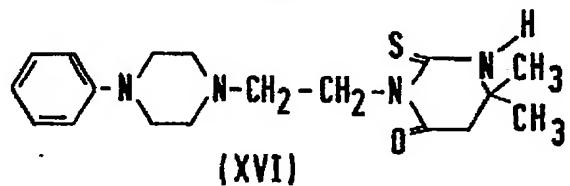
0000220

2/3

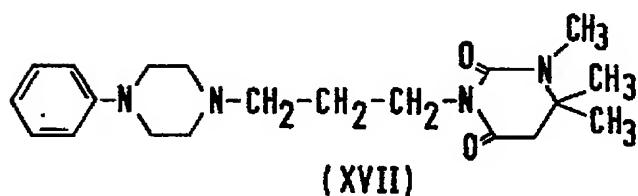




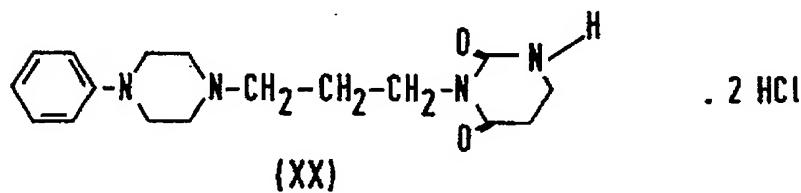
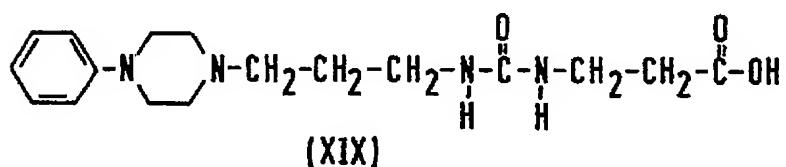
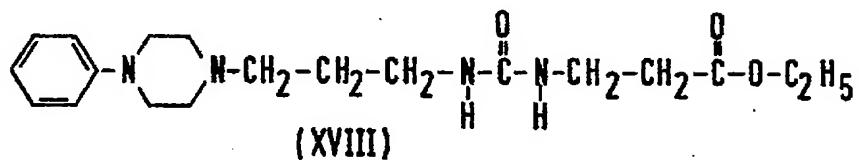
.HCl



.HCl



.HCl



. 2 HCl



0000220

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl. ¹)
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. ¹)
<input checked="" type="checkbox"/> X	<u>DE - A - 2 242 382 (PFIZER)</u> * Seiten 1,2; Seite 3, darunter; Seiten 4 bis 8; Seiten 25,26 *	1,6-9	C 07 D 403/00 A 61 K 31/00
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kofildierende Anmeldung D: In der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument</p>			
<input checked="" type="checkbox"/>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	

Recherchenort

Abschlußdatum der Recherche

Prüfer

15.09.1978

EP 78 20 004